Aus den seminaristischen Übungen für pathologische Physiologie an der Universität Berlin
Leiter: Professor Dr. A. Bickel

Über Stoffwechseländerungen bei Ersatz des nativen biologisch hochwertigen Eiweißes in der Nahrung durch sein Säure- oder Alkalihydrolysat oder durch Gelatine

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Hans-Gerhard Speer
aus Wittenberge

Tag der Promotion: 13. September 1934

Großbetrieb für Dissertationsdruck von Robert Noske in Borna-Leipzig
1934

557

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Gocht
Referent: Professor Dr. Bickel
Korreferent: Professor Dr. v. Bergmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Mutter!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550815_0051

Die Natur hat bekanntlich ihre komplexeste Äußerung, das Leben, an die Eiweißstoffe gebunden. Die Erscheinungsformen, physikalischen Eigenschaften und Funktionen der in unübersehbarer Reichhaltigkeit variierenden Eiweißkörper sind außerordentlich verschieden. Ihre chemische Zusammengehörigkeit geht daraus hervor, daß sie bei weitgehender chemischer Zerlegung Aminosäuren ergeben.

Diese Aminosäuren sind Bausteine der tierischen Eiweißnahrung, die ja auch zu verschiedenen Zeiten nach Einsetzen der Verdauung im Verdauungskanal auftreten. Aus Tierexperimenten ist ferner bekannt, daß der tierische Organismus befähigt ist, seine lebendige Eiweißsubstanz aufzubauen und zu erneuern, wenn man das Eiweiß der Nahrung durch seine in vitro gewonnenen Aminosäuren ersetzt, ohne daß diese Fütterung zu bemerkenswerten Störungen führten.

Nun haben aber A. Bickel und Remesow[9] in einigen Versuchsreihen festgestellt, daß der Kohlenstoffquotient des Harnes Änderungen unterliegt bei teilweisem oder vollständigem Ersatz des Nahrungseiweißes durch Aminosäuregemische.

Nach Voit, Rubner und anderen versteht man unter dem Kohlenstoffquotienten des Harnes bekanntlich das Verhältnis des Gesamtkohlenstoffes zum Gesamtstickstoff des Harnes. Ähnliche Ziele, wie sie bei der Ermittlung des Kohlenstoffquotienten erstrebt werden, verfolgt man auch bei der Feststellung des Oxydationsquotienten. Als Oxydationsquotient bezeichnet man nach H. Müller[7] das Verhältnis des Stickstoffes zum Vacatsauerstoff des Harnes. Unter Vacatsauerstoff versteht man die zur völligen Verbrennung der Harnsubstanzen erforderliche Sauerstoffmenge. Man gewinnt aus der Menge Sauerstoff, die eine Substanz bei völliger Verbrennung zu den letzten Endprodukten, die Kohlendioxyd, Wasser, Ammoniak, Schwefelsäure usw. sind, einen Maßstab für die Oxydationsstufe der Harnsubstanzen. Da bei der Berücksichtigung der Größenordnung der Kohlenstoff des Harnes dem Vacatsauerstoff entspricht, hat Bickel vorgeschlagen, das Verhältnis des Vacatsauerstoffs zum Gesamtstickstoff des Harnes als Oxydationsquotienten zu bezeichnen.

Bickel und Remesow hatten an Hunden als Versuchstiere gefunden, daß während der Verfütterung des betreffenden Aminosäuregemisches die Kohlenstoffausscheidung durch den Harn in ihren ab-

soluten Werten anstieg, die Stickstoffausscheidung in ihren absoluten Werten während des Versuches auf der gleichen Höhe stehen blieb. Der Harnquotient C : N stieg also an.

In Versuchen an Ratten zeigte Osuka[10], wie sich die Harnquotienten C : N und O : N verhalten, wenn das Nahrungseiweiß teilweise oder ganz durch Aminosäuren gleichen Stickstoffgehaltes ersetzt wurde. Osuka fand in seinen Versuchen, daß der Harnquotient C : N immer anstieg, gleichzeitig mit dem Kohlenstoffquotienten änderte sich der Oxydationsquotient in demselben Sinne. Osuka berücksichtigte in seinen Versuchen ferner den Quotienten O : C, der einen Einblick in die Struktur der organischen Harnsubstanz in qualitativer wie quantitativer Hinsicht gestattet.

Kanai[12] prüfte den Einfluß, den der Ersatz des Eiweißes in der Nahrung durch eine bestimmte Aminosäure auf die Harnquotientlage hatte. Es wurde das Glycocoll gewählt, bei anderen Versuchen das Dipeptid Glycylglycin. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, daß die Futteraufnahme durch die Ratten sehr gering blieb, und daß es dadurch zu einer Unterernährung und zu einer Körpergewichtsabnahme kam. Im Harn der Tiere fand Kanai Vermehrung des Stickstoffes, Kohlenstoffes und Vacatsauerstoffes, die Quotienten O : N und O : C sanken stark, weniger stark der Quotient C : N. Bei der gewöhnlichen quantitativen Unterernährung mit Gabe von nativem Eiweiß ist die N-Ausscheidung durch den Harn im Gegensatz zu den Kanaischen Beobachtungen ihrer Vermehrung bei Aminosäuregabe vermindert.

Es bleibt zu klären, ob die von den angeführten Autoren beobachteten Stoffwechselbeeinflussungen bei Fütterung von Aminosäuren, durch einzelne Aminosäuren, durch ihre chemische Struktur oder durch die Art der Aminosäuregemische, vielleicht in Abhängigkeit von der Darstellung derselben bedingt wird.

Einen Beitrag zu dieser Frage bringt meine vorliegende Untersuchung, die ich an weißen Ratten ausführte.

In einer ersten Versuchsreihe wurden die Versuchstiere, die ich mit A, B, C und D bezeichnete, in den Vorperioden mit Casein gefüttert, das in der Hauptperiode bei je zwei Tieren durch sein saures (bei A und B) bzw. alkalisches Hydrolysat (bei C und D) völlig ersetzt wurde, und zwar in der gleichen Gewichtsmenge, da der Stickstoffgehalt des nativen Caseins und des Hydrolysates, wie die Analysen ergaben, gleich waren.

In einer weiteren Versuchsreihe bei den Ratten E, F, G und H wurde in der Hauptperiode die Hälfte des Caseins bei zwei Tieren durch sein saures Hydrolysat (bei E und F) bzw. bei den Tieren G

und H durch pulverisierte Gelatine im gleichen N-Verhältnis zum Casein, also 0,5 g Casein durch 0,43 g Gelatine ersetzt.

Bei genügend energischer Einwirkung von Säuren oder Alkalien zerfallen die Proteine bekanntlich unter Wasseraufnahme („Hydrolyse") in die Aminosäuren. Die Hydrolyse wurde folgendermaßen vorgenommen.

Hydrolyse mit Schwefelsäure: 100 g Casein wurden mit 600 ccm 25 Vol.%iger Schwefelsäure 27 Std. am Rückflußkühler gekocht. Das Verschwinden der Biuret-Reaktion zeigte die Vollständigkeit der Hydrolyse an. Durch Eintragen von ca. 600 g Baryth in die schwarzbraune heiße Lösung wurde die Schwefelsäure in zwei Arbeitsgängen entfernt. Das Filtrat wurde mit Tierkohle geklärt und die saure, fast farblose Lösung, welche keine Schwefelsäure mehr (Kongorot) enthielt, im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der Rückstand wurde im Trockenschrank bei 80° C vorsichtig getrocknet. Ausbeute: 75,5 g gelblichweißes Pulver mit 15,99% N.

Die schwarzbraune Färbung der Hydrolyse-Flüssigkeit wird durch Huminsubstanzen oder Melanoide hervorgerufen, die durch oxydative Kondensationsreaktionen entstehen, an denen nur die Hemigruppe der Proteine, Tryptophan, Tyrosin, Cystin, Lysin beteiligt sind (Samuely[5]). Das Tryptophan wird aber bei der sauren Hydrolyse größtenteils zerstört, so daß ein saures Hydrolysat sehr arm an Tryptophan ist.

Die Biuret-Reaktion tritt nur ein bei Häufung von Peptidbindungen und nicht jedoch bei Dipeptiden, so daß sie die charakteristischste Eiweißreaktion ist, da sie typisch für die Art der Verknüpfung der Aminosäuren und nicht an die Anwesenheit einer bestimmten Eiweißkomponente gebunden ist.

Ausführung der Biuret-Reaktion. Die entfärbte Hydrolysen-Flüssigkeit wurde mit wenig Kupfersulfatlösung versetzt und dann mit starker kalter Natronlauge alkalisch gemacht. Nach 27stündiger Hydrolyse war die Reaktion negativ. Bei positiver Reaktion entstehen rote bis violette Färbungen.

Hydrolyse mit Baryth: 100 g Casein wurden mit 150 g Baryth und 1500 ccm Wasser 72 Std. am Rückflußkühler bis zum Verschwinden der Biuret-Reaktion gekocht. Aus dem schwarzbraunen, heißen Hydrolysat wurde das Baryth mit Schwefelsäure ausgefällt. Auch hier war, obgleich das Bariumsulfat den größten Teil der Melanoide mitriß, ein Klären mit Tierkkohle nötig. Die gelbliche Lösung wurde im Vakuum zur Trockne eingeengt und der Rückstand wieder bei 80° C im elektrischen Trockenschrank getrocknet. Ausbeute: 28,0 g gelbliches Pulver mit 15,6% N.

Bekanntlich entstehen aus dem Casein bei der Hydrolyse u. a. folgende Aminosäuren (cf. Abderhalden[1]):

Glycocoll 0,45	1 — (+) — Alanin 1,85
1 — (—) — Serin 0,5	1 — (+) — Zystein 0,0
1 — (—) — Zystin 0,3	1 — (—) — Methionein vorhanden
1 — (+) — Norvalin vorhanden	1 — (+) — Valin 8,0
1 — (—) — Leuzin 10,0	1 — (—) — Asparaginsäure 1,8
1 — (—) — Phenylalanin 3,9	1 — (+) — Glutaminsäure bzw. Glutamin 22,0
1 — (—) — Tyrosin 4,5	1 — (+) — Arginin 5,0
1 — (+) — Lysin 6,0	1 — (—) — Histidin 2,6
(—) — Prolin 8,0	(—) — Oxyprolin 0,25
1 — (—) — Tryptophan 1,5.	

Die einzelnen Werte bedeuten den Gehalt von 100 g aschefreiem und bei 100° bis zur Gewichtskonstanz getrocknetem Protein an den einzelnen Aminosäuren.

Der Unterschied zwischen dem sauren und dem alkalischen Hydrolysat besteht darin, daß die alkalische Hydrolyse energischer und weitgehender ist als die durch Säuren. Dabei werden die Basen der Harnstoffgruppen weiter zersetzt, sie werden racemiert und drehen die Ebene des polarisierten Lichtes nicht mehr. Cystin und Arginin werden zerstört[15].

Einzelne Autoren fanden im Casein kein Glycocoll[2], dabei dient das Casein ohne Ausfallserscheinungen zu verursachen der Ernährung, obwohl ein Viertel der Eiweißsubstanz der tierischen Haut, das Kollagen, aus Glycocoll besteht. Der Organismus ist offenbar selbst imstande, die einfachste Aminosäure, Glycocoll, zu bilden. Ein Eiweißkörper, dessen Verfütterung neben Kohlehydraten und Fetten nicht genügt, um den Organismus vor Eiweißverlust zu bewahren, ist Gelatine. Derartige Eiweißkörper bezeichnet man als biologisch unterwertig, zu ihnen gehören ferner das Zein, Gliadin und Hordein. Die Gelatine zeigt folgende elementare Zusammensetzung: C = 50,01%, H = 6,83%, N = 17,99%, S + O = 25,17%. Sie besteht aus einem Gemisch von folgenden Aminosäuren[2]: Glycocoll 25,5%, Alanin 8,7%, Leuzin 7,1%, Serin 0,4%, Phenylalanin 1,4%, Tyrosin 0,01%, Prolin 9,5%, Oxyprolin 14,1%, Asparaginsäure 3,4%, Glutaminsäure 5,8%, Histidin 0,9%, Arginin 8,2%, Lysin 5,9%, Ammoniak 0,4%. Es fehlen in der Gelatine Cystin und Tryptophan, sie entbehrt auch der aromatischen Fettsäuren.

Versuchsanordnung.

Während der Dauer der Versuche wurden die Versuchstiere, männliche Ratten, in Einzelkäfigen gehalten. Die 24stündigen Harnmengen wurden gesammelt, gemessen und in ihnen der Kohlenstoff-, Stickstoff-, Vacatsauerstoff- und Chlorgehalt bestimmt. Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl ermittelt. Zur Bestimmung des Kohlenstoffes wurde die von Osuka modifizierte Methode nach Nicloux ausgeführt.

Das Wesentliche dieser Methode zur Bestimmung des Kohlenstoffs in biologischen Flüssigkeiten sei hier kurz erwähnt. Ein Gemisch von Kaliumbichromat, konz. Schwefelsäure und Silberbichromat bewirkt die nasse Oxydation der organischen Substanz in biologischen Flüssigkeiten, nachdem das Wasser von wasserfreiem Natriumsulfat aufgenommen ist. Unter vermindertem Druck absorbiert vorgelegte 2 n Kalilauge in einer Birne die anfallende Kohlensäure. Durch doppelte Umsetzung wird Kaliumkarbonat in Bariumkarbonat verwandelt, das sich mittels Zentrifuge von der Lauge gut abtrennen läßt. Nach zweimaliger Waschung wird das Bariumkarbonat in einer genau abgemessenen Menge n/10 Salzsäure gelöst. Die zur Lösung des Bariumkarbonates nicht verbrauchte Salzsäure ermittelt man durch Titration mit n/10 Lauge aus einer Mikrobürette. Ich benutzte für meine Bestimmungen n/10 Lauge und Säure, da dabei hinreichend genaue Werte erzielt wurden. Weil es bei zahlreichen Analysen zu unbequem ist, eine Salzsäurelösung nach der Art von Pregl darzustellen, wurden zu der Säurelösung jeder Bestimmung 2—3 Tropfen gesättigte, alkoholische Indikatorlösung (Methylrot) hinzugesetzt, ohne den Titer der Salzsäure merkbar zu beeinflussen. Durch den Kohlendioxydgehalt des Arbeitsraumes und durch den der Reagenzien wird ein Korrektionsfaktor von 0,15 ccm n/10 Säure nötig.

Die Bestimmung des Vacatsauerstoffes wurde nach einer von Kanitz angegebenen Modifikation der H. Müllerschen Methode vorgenommen. Es handelt sich hierbei um eine Halbmikromethode. An Reagenzien waren erforderlich: Reine konzentrierte Schwefelsäure, spez. Gewicht 1,48, n/10 Thiosulfatlösung, reines Kaliumjodat, n/10 Silbernitratlösung, 20%ige Kaliumchromatlösung, 1%ige Stärkelösung und reines Jodkalium. Für die Oxydation des Harnes wurden 1 ccm Harn und 5 ccm eines Kaliumjodat-Schwefelsäuregemisches in einen Rundkolben von 100 ccm mit eingeschliffenem Rückflußkühler nach Zugabe einer Glasperle 30 Minuten gekocht. Das Kaliumjodat-Schwefelsäuregemisch wurde durch Mischen von 3 g reinem Kaliumjodat mit 20 ccm Wasser in einem Meßkolben von 100 ccm Inhalt hergestellt. Diese

Lösung wird mit konzentrierter Schwefelsäure bis zu 100 ccm aufgefüllt. Zur Bestimmung des Jodatgehaltes werden nach dem Erkalten 5 ccm entnommen, mit destilliertem Wasser verdünnt, mit festem Jodkalium bis zu einer klaren rotbraunen Lösung versetzt und das in Lösung befindliche Jod titriert. Zur Analyse wird 1 ccm Harn mit 5 ccm des hergestellten und titrierten Gemisches versetzt und zwecks vollständiger Oxydation 30 Minuten gekocht. Nach dem Abkühlen wird mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnt und zur Vertreibung des gelösten Jods noch bis zum Farbloswerden gekocht. Nun wird gut abgekühlt und nach Zugabe einiger Jodkalium-Kristalle das unverbrauchte Kaliumjodat zurücktitriert. Aus dem Jodatverbrauch wird der zur Oxydation verbrauchte Sauerstoff berechnet. Nachdem nun noch der Chlorgehalt des Harnes nach M o h r bestimmt ist, kann man den Vacatsauerstoff des Harnes errechnen. Aus den gefundenen Werten werden die Kohlenstoff- und Oxydationsquotienten, sowie der Harnquotient O : C gebildet.

Die Versuchsreihe wurde in folgende Teile gegliedert: Vorperiode, Hauptperiode und Nachperiode. Die Vor- und Hauptperioden dauerten 8, die Nachperioden 6 Tage. Nachdem sich die Ratten einige Tage vor Beginn des eigentlichen Versuches an das Futter gewöhnt hatten, wurde ihnen in den Vor- und Nachperioden ein Grundfutter von folgender Zusammensetzung gereicht: Casein 1,0 g, Kartoffelstärke 3,0 g, Zucker 2,0 g, Butter 4,0 g, 0,15 g eines Salzgemisches, bestehend aus: Calc. phosphor. 110,0, Ferr. citr. 10,0, Magn. citr. 65,0, Jod. pur. 0,05, Kal. jodat. 0,1, Kal. chlorat. 15,0. Außerdem erhielten die Tiere ½ ccm frischen Zitronensaft und 30 ccm Wasser. Das Futter wurde folgendermaßen zubereitet: Die Kartoffelstärke wurde in das siedende Wasser eingetragen und dann unter gutem Rühren die anderen Zutaten. Nach dem Kochen wurden Butter und Zitronensaft hinzugefügt. In den Hauptperioden wurde das Casein des Grundfutters der Vorperiode in der oben angegebenen Weise ersetzt.

In einer tabellarischen Übersicht folgen jetzt die Versuchsergebnisse. Alle Analysenzahlen bedeuten Durchschnittswerte der jeweiligen Versuchsperiodenabschnitte.

Ratte A.

Versuchstage	Körpergewicht g	Verzehrte Futtermenge %	Harnmenge ccm	Harn-C g	Harn-N g	Harn-Vacat-O g	C:N	O:N	O:C
			Vorperiode.						
1—4	160—145	50—40	7,5—12,5	0,0775	0,0765	0,1575	1,015	2,061	2,032
5—8	145—140	50—40	7,0— 7,0	0,0645	0,0595	0,1303	1,084	2,188	2.020
			Hauptperiode.						
9—12	135—135	45—40	9,0— 8,0	0,0720	0,0775	0,1690	0,912	2,199	2.322
13—16	130—120	20 30	7,0— 6,0	0,0647	0,0725	0,1520	0,891	2,095	2,342
			Nachperiode.						
17—19	120—120	10—40	12,0— 5,5	0,0487	0,0492	0,1080	1,2456	2,208	2.22
20—22	120—115	10—15	6,5 — 6,5	0,0489	0,0482	0,1103	1.0334	1.916	2,26

Physiologische Schwankung: C:N = 0,069, O:N = 0,127, O:C = 0,012.

Ratte B.

Versuchstage	Körpergewicht g	Verzehrte Futtermenge %	Harnmenge ccm	Harn-C g	Harn-N g	Harn-Vacat-O g	C:N	O:N	O:C
			Vorperiode.						
1—4	130—115	60—40	12,0—20,0	0,094	0,1000	0,1827	0,939	1.827	1.942
5—8	120—112	40—50	7,5—14,0	0,0642	0,0538	0,1287	1,070	2,145	2.010
			Hauptperiode.						
9—12	102—100	50—60	12,0—10,0	0,0718	0,0857	0,1668	0,8347	1,942	2,320
13—16	100—100	50—60	16,0—10,0	0,1020	0,1327	0,2020	0,7670	1.933	2,000
			Nachperiode.						
17—19	90—95	30—20	12,2— 4,0	0,0738	0,0857	0,1680	0,8608	1,962	2.280
19—21*)	95—80	20 10	4,0— 6,0	0,0508	0,0648	0,1320	0,7837	2,038	2.568

Physiologische Schwankung: C:N = 0,131, O:N = 0,318, O:C = 0,068.

*) Bemerkung: Am letzten Versuchstage ging das Tier zugrunde.

Ratte C.

Versuchstage	Körpergewicht g	Verzehrte Futtermenge %	Harnmenge ccm	Harn-C g	Harn-N g	Harn-Vacat-O g	C:N	O:N	O:C
			Vorperiode.						
1—4	130—120	50—30	6,5— 9,0	0,0566	0,0623	0,1305	0,902	2,077	2,303
5—8	118—107	60—40	5,5— 6,0	0,0500	0.0470	0,0930	1,058	1,973	1,862
			Hauptperiode.						
9—12	109—100	50—40	5,0— 4,0	0,0402	0,0414	0,0981	0,972	2,369	2,440
13—16	100— 90	50—30	4,5— 2,0	0,0577	0,0453	0,1379	1,270	3,039	2,380
			Nachperiode.						
17—19	100—100	30—10	12,0— 2,0	0,0548	0,0596	0,1046	0,975	1,755	1,910

Physiologische Schwankung: C:N = 0,156, O:N = 0,104, O:C = 0,441.

Bemerkung: In den letzten drei Tagen konnten wegen der geringen Urinmengen keine genaue Analysen ausgeführt werden.

Ratte D.

			Vorperiode.						
1—4	130—115	60—50	10,5—17,5	0,0607	0,0830	0,1488	0,735	1,790	2,440
5—8	110—105	20—30	9.0—10,5	0,0506	0,0510	0,1066	1,015	2,140	2,180
			Hauptperiode.						
9—12	100—100	20—40	4,0— 8,0	0,0708	0,0465	0,1489	1,557	3,285	2,200
13—16	100— 90	30—50	3,2— 7,0	0,0640	0,0523	0,1709	1,213	3,266	2,670
			Nachperiode.						
17—19	95— 90	40—30	6,3— 6,0	0,0701	0,0612	0,1390	1,146	2,490	1,980
20—22	95— 85	40—60	6,5—11,5	0,0681	0,0643	0,1440	1,057	2,230	2,110

Physiologische Schwankung: C:N = 0,380, O:N = 0,347, O:C = 0,260.

Ratte E.

Versuchstage	Körpergewicht g	Verzehrte Futtermenge %	Harnmenge ccm	Harn-C g	Harn-N g	Harn-Vacat-O g	C:N	O:N	O:C
			Vorperiode.						
1 4	80—81	100—100	11,0—16,5	0,0665	0,0802	0,1406	0,828	1,713	1.870
5—8	85—82	100— 90	15,0— 9.0	0,0620	0,0627	0,1456	0,987	2,318	2,340
			Hauptperiode.						
9—12	81—77	90— 90	13,0—11,5	0,0625	0,0649	0,1581	0,962	2,434	2,530
13—16	78—78	65— 90	11,0—15,0	0,0691	0,0696	0,1321	0,994	1,899	1,910
			Nachperiode.						
17—19	77—76	70— 80	11,0—15,0	0,0701	0,0830	0,1554	0.839	1,862	2,220
20—22	74—71	70— 90	14,0—11,0	0,0594	0,0795	0,1115	0,748	1,402	1,705

Physiologische Schwankung: C:N = 0,159, O:N = 0,605, O:C = 0,470.

Ratte F.

			Vorperiode.						
1—4	88—90	100—100	7,0—11,0	0,0615	0,0663	0,1279	0,927	1,928	2,070
5—8	91—93	90—100	15,0— 9,0	0,0576	0,0661	0,1407	0,870	2,128	2,440
			Hauptperiode.						
9—12	91—91	90— 75	11,0— 9,5	0,0532	0,0521	0,1178	1,021	2,262	3,340
13—16	91—88	70— 90	9,0—14,0	0,0517	0,0601	0,1055	0,860	1,753	2,040
			Nachperiode						
17—19	85—82	60—70	8,0— 7,0	0,0427	0,0595	0,1146	0,685	1,925	2,640
20—22	83—81	60—70	6,5— 5,0	0,0417	0,0644	0,0983	0,947	1,651	2,350

Physiologische Schwankung: C:N = 0,057, O:N = 0,200, O:C = 0,370.

Ratte G.

Versuchstage	Körpergewicht g	Verzehrte Futtermenge %	Harnmenge ccm	Harn-C g	Harn-N g	Harn-Vacat-O g	C:N	O:N	O:C
				Vorperiode.					
1—4	74—76	100 100	8,0—17,0	0,0594	0,0683	0,1328	0,869	1,943	2,230
5—8	77—71	100— 50	14,0— 5,5	0,0397	0,0432	0,0964	0,916	2,245	2,430
				Hauptperiode.					
9—12	69—70	50— 80	6,0—12,0	0,0498	0,0612	0,1444	0,814	2,359	2,890
13—16	73—70	75— 30	11,0— 6,0	0,0636	0,0618	0,1414	1,028	2,286	2,220
				Nachperiode.					
17—19	68—60	40— 70	9,0—11,5	0,0587	0,0638	0,1292	0,915	2,013	2,210
20—22	61—56	40— 60	11,0— 8,0	0,0611	0,0710	0,1450	0,861	2,065	2,370

Physiologische Schwankung: C:N = 0,047, O:N — 0,302, O:C = 0,200.

Ratte H.

				Vorperiode.					
1—4	78—81	100— 90	11,0—13,0	0,0552	0,0672	0,1287	0,823	1,913	2,340
5—8	82—79	100— 50	12,0— 6,0	0,0453	0,0486	0,0896	1,040	2,054	1,980
				Hauptperiode.					
9—12	78—79	90 — 75	11,0—13,0	0,0604	0,0702	0,1442	0,860	2,056	2,390
13—16	76—77	40— 50	11,0— 7,0	0,0532	0,0632	0,1341	0,822	2,070	2,520
				Nachperiode.					
17—19	75—73	60— 70	8,0—13,0	0,0467	0,0666	0,1120	0,718	1,709	2,380
20—22	72—70	50— 60	11,0 — 8,0	0,0467	0,0573	0,0950	0,792	1,647	2,030

Physiologische Schwankung: C:N = 0,217, O:N = 0,141, O:C = 0,360.

Besprechung der Versuche.

A. Versuche mit dem Säurehydrolysat.

Ratte A. Durch alle Versuchsperioden hindurch findet eine stetige Körpergewichtsabnahme statt. Im Vergleich zur Vorperiode ist in der Hauptperiode eine fortschreitende leichte Senkung des Kohlenstoff-Quotienten bei unveränderlichem Oxydations-Quotienten zu beobachten. Die absoluten Werte für Kohlenstoff bleiben unverändert, für Vacatsauerstoff und für Stickstoff sind leicht erhöht. Der Harnquotient Vacat-O : C steigt an. Als Ergebnis dieses Versuches ist also festzustellen: Bei der Aminosäuregabe leichte Senkung des Quotienten C : N, die durch Steigerung der Stickstoffausscheidung bedingt ist. Der Quotient Vacat-O : N bleibt unverändert bei gleichmäßiger Steigerung der absoluten Werte für Zähler und Nenner. Die Erhöhung des Harnquotienten Vacat-O : N ist durch Steigerung der Vacat-O-Werte bedingt.

Ratte B. Durch alle Versuchsperioden hindurch ist wie bei Ratte A Körpergewichtsabnahme zu beobachten. Im Vergleich zur Vorperiode ist in der Hauptperiode eine leichte, fortschreitende Senkung von C : N bei unverändertem Vacat-O : N zu bemerken. Die absoluten Werte für C, Vacat-O und N sind leicht erhöht. Der Quotient Vacat-O : C ist vorübergehend gesteigert. Ergebnis: Bei der Aminosäuregabe leichte Senkung von C : N durch ungleiche Steigerung der Werte für C und N. Vacat-O : N bleibt unverändert bei gleichmäßiger Steigerung der absoluten Werte für Zähler und Nenner. Die Erhöhung von Vacat-O : C ist durch stärkere Steigerung von Vacat-O bei geringerer Steigerung von C bedingt.

Ratte E. Nach vorübergehender Steigerung des Körpergewichtes in den ersten Versuchstagen findet durch alle Versuchsperioden hindurch eine gleichmäßige, fortschreitende, aber sehr geringe Gewichtsabnahme statt. Im Vergleich zur Vorperiode findet man in der Hauptperiode fast unveränderte Werte für C : N und Vacat-O : N bei nahezu gleichen absoluten Werten für C, Vacat-O und N. Der Quotient Vacat-O : C ist zunächst leicht erhöht, später leicht gesenkt, im Durchschnitt ist er andeutungsweise erhöht. Ergebnis: Es ist nahezu keine Änderung in der Lage sämtlicher Quotienten und der absoluten Werte für C, Vacat-O und N zu beobachten.

Ratte F. In der Vorperiode ist wie bei Ratte E eine leichte Gewichtsabnahme festzustellen, in der Hauptperiode ist das Gewicht fast unverändert, in der Nachperiode leicht sinkend. Man findet im Vergleich zu der Vorperiode in der Hauptperiode fast gleichbleibende

Werte für C : N und Vacat-O : N bei gleichmäßig leicht sinkenden Werten für C, Vacat-O und N. Der Quotient Vacat-O : C ist anfangs leicht erhöht, später verhält er sich wie in der Vorperiode. Ergebnis: Es besteht kaum eine Änderung in der Lage der Quotienten bei leicht sinkenden absoluten Werten für C, Vacat-O und N. Aus diesen vier Versuchen ergibt sich folgendes:

Nur dann, wenn die gesamte Caseinmenge (Ratte A und B) im Futter durch eine stickstoffäquivalente Menge von Caseinhydrolysat, das durch Säurehydrolyse dargestellt wurde, ersetzt wird, treten Änderungen im Stoffwechsel auf. Diese Änderungen bleiben aus, wenn nur 50% der ursprünglichen Caseinmenge (Ratte E und F) durch das gleiche Hydrolysat, bezogen auf Stickstoff, ersetzt werden und die übrigen 50% Casein im Futter verbleiben.

Die bei dem vollständigen Ersatz des Nahrungseiweißes Casein durch sein Säurehydrolysat bei den Ratten A und B auftretenden Störungen gipfeln in einer fortschreitenden, leichten Senkung von C : N bei einer leichten Erhöhung aller oder einzelner Werte für C, Vacat-O und N.

Hierin stimmen meine Beobachtungen mit denjenigen von Kanai[12] überein, der beim Ersatz des Nahrungseiweißes durch stickstoffäquivalente Mengen von Aminosäuren die Harnquotientensenkung neben Zunahme der absoluten Werte von C, Vacat-O und vor allem von N fand. Es ist anzunehmen, daß die Steigerung der Stickstoffausscheidung auf Verlust körpereigenen Eiweißes und nicht auf vermehrte Resorption zurückzuführen ist, da die Futteraufnahme unzureichend war und das Körpergewicht sank. Die Zunahme der Werte für Vacat-O im Harn spricht für eine unvollständigere Oxydationsstufe der harnfähigen Substanz.

In den Nachperioden meiner Versuche, in denen die Tiere wieder auf das Futter der Vorperiode gesetzt waren und in denen sich das Körpergewicht der Tiere noch weiter stark verminderte, also eine stärkere Unterernährung im Vergleich zur Hauptperiode und erst recht im Vergleich zur Vorperiode eintrat, nahmen bei allen Tieren die absoluten Werte für C und Vacat-O progressiv ab. Es wurden Werte erreicht, die vielfach unter denen der Vorperiode lagen, während die Durchschnittswerte für N in der Nachperiode den nahezu gleichen Wert (Ratte B und F) oder einen etwas niedrigeren Wert (Ratte A) oder einen etwas höheren Wert (Ratte E) als in der Vorperiode besaßen. Die Quotienten C : N und Vacat-O : N sanken dabei entweder weiter, also noch unter den Wert der Hauptperiode (Ratte E und F) oder behaupteten den Wert der Hauptperiode (Ratte B und Vacat-O : N-Wert Ratte A) oder überschritten ausnahmsweise vorübergehend den

Wert der Vorperiode nach oben (C:N bei Ratte A). Der Quotient Vacat-O:C lag in der Nachperiode im Durchschnitt immer über dem Durchschnittswert der Vorperiode, im Vergleich zur Hauptperiode aber entweder in annähernd gleicher Höhe (Ratte A) oder etwas tiefer (Ratte E und F) oder etwas höher (Ratte B).

Kanai[12] hatte bei der Unterernährung im allgemeinen Senkung aller Harnquotienten, und zwar meistens, wenn auch nicht regelmäßig bei Senkung der Werte für die absoluten Mengen von C, Vacat-O und ausnahmsweise auch N gefunden. Bei den N-Werten war aber auch, wie schon erwähnt, mitunter eine Steigerung vorhanden. Die Unterernährungsversuche von Kanai stimmen in ihren Ergebnissen weitgehend mit den Beobachtungen an den unterernährten Ratten in den Nachperioden meiner Versuche überein. Die vorhandenen kleineren Differenzen dürften sich aus dem verschiedenen Grade der Unterernährung bei den Versuchstieren erklären lassen.

Wesentlich ist die Übereinstimmung dieser Versuchsergebnisse mit denen von Kanai in folgenden Punkten: Bei Unterernährung mit einer gemischten Normalnahrung sinken in der Regel die absoluten Werte für C und Vacat-O bei meist zur Senkung tendierenden, aber manchmal auch erhöhten N-Werten. Die Quotienten C:N und Vacat-O:N werden ebenfalls erniedrigt. Bei der mit Unterernährung verbundenen Ernährung durch Aminosäuren im Rahmen der im übrigen gleichen gemischten Nahrung, wobei die Aminosäuren an Stelle des Eiweißes in N-äquivalenten Mengen gegeben werden, steigen in der Regel die absoluten Werte für C, Vacat-O und N leicht an. Die Quotienten C:N sinken oder bleiben unverändert.

Auch Osuka[10], wie Bickel und Remesow[9] hatten bei Ernährung mit Aminosäuren die Erhöhung der absoluten Werte für C und Vacat-O gefunden. Die N-Werte zeigten in den Versuchen dieser Autoren geringere Schwankungen, so daß die Harnquotienten eine Steigerung erfuhren. Das alles gilt für die Gaben von Säurehydrolysat oder von einzelnen reinen Aminosäuren.

B. Die Versuche mit dem Alkalihydrolysat.

Ratte C. Durch alle Versuchsperioden hindurch wird stetige Abnahme des Körpergewichtes beobachtet. Im Vergleich zur Vorperiode liegt in der Hauptperiode eine allmähliche Steigerung von C:N vor, rasche zunehmende Steigerung von Vacat-O:N bei Senkung der mittleren absoluten Mengen für C und N und gleichbleibenden Mengen von Vacat-O. Vacat-O:C ist im Durchschnitt erhöht. Ergebnis: Die Steige-

rung der Quotienten C : N und Vacat-O : N ist vor allem durch die Senkung der N-Werte bedingt. Die Erhöhung von Vacat-O : C kommt vorzüglich durch die Senkung des C-Wertes zustande.

Ratte D. Gleiche Abnahme des Körpergewichtes wie bei Ratte C ist während aller Versuchsperioden festzustellen. In der Hauptperiode ergibt sich im Vergleich zur Vorperiode eine rasch einsetzende, erhebliche Steigerung von Vacat-O : N und eine Steigerung von C : N bei geringfügiger Erhöhung der C- und Vacat-O-Werte und erheblicher Senkung der N-Werte. Der Harnquotient Vacat-O : C ist im Durchschnitt erhöht. Ergebnis: Die Steigerung des Quotienten C : N und Vacat-O : N ist sowohl durch die Erhöhung der C- und Vacat-O-Werte wie auch durch die Senkung der N-Werte bedingt. Die Erhöhung von Vacat-O : C kommt vor allem durch die im Vergleich zu den C-Werten erheblichere Erhöhung des Vacat-O-Wertes zustande.

Die beiden Versuche mit dem Alkalihydrolysat des Caseins zeigen eine gute Übereinstimmung untereinander, hinsichtlich der Bewegung der Quotienten steigen die Werte durchgängig an. Die absoluten Werte für N sinken in beiden Versuchen, während die Werte für C bei der Ratte C sich erniedrigen und bei der Ratte D ansteigen. Die verminderte Stickstoffausscheidung im Harn ist auf ungenügende Futteraufnahme zurückzuführen, da ein Ansatz des N bei Verlust an Körpergewicht kaum in Frage kommt, außerdem ist sie als Kompensationsvorgang zur Herstellung eines N-Gleichgewichtes bei der Unterernährung aufzufassen. Die Werte für Vacat-O bleiben bei der Ratte C unverändert, bei der Ratte D sind sie stark erhöht. Die Senkung von Vacat-O : C kommt bei der Ratte C durch die Senkung des C-Wertes, bei der Ratte D aber durch die Erhöhung des Vacat-O-Wertes zustande. Die an sich bei beiden Tieren sehr ausgesprochenen Quotient-Steigerungen sind also in den beiden Fällen durch ganz verschiedene Ursachen hervorgerufen worden. In den Nachperioden sinken die Quotienten, es nähern sich überhaupt alle Werte wieder den Werten der Vorperioden, ohne sie jedoch in der Regel zu unterschreiten.

Vergleicht man das Ergebnis der Versuche mit dem Säurehydrolysat bei den Ratten A und B mit denjenigen des Alkalihydrolysates bei den Ratten C und D, so ergibt sich folgendes: Bei den Versuchen mit Säurehydrolysat des Caseins ist die Erhöhung der absoluten Werte für C und Vacat-O die Regel, bei denen mit Alkalihydrolysat kommt sie einmal vor (Ratte D), wird aber das andere Mal vermißt (Ratte C). Die N-Werte sind bei den erstgenannten Tieren leicht erhöht, bei den letztgenannten dagegen gesenkt. Daraus erklärt sich vor allem die Quotientensenkung in jenen und die Quotientensteigerung in diesen Versuchen. Daraus darf man aber nicht folgern, daß die Quotientensteige-

rung für das Alkalihydrolysat allein charakteristisch sei. Bickel und Remesow und später Osuka haben wie ich bei Säurehydrolysat eine Quotientensteigerung gefunden, die aber bei diesen Autoren vornehmlich durch die Vermehrung der C-Vacat-O-Werte bedingt wurde.

Die in den Hauptperioden und manchen Nachperioden der Säurehydrolysat-Versuche vorhandene Senkung des Quotienten Vacat-O:C spricht für eine vollständigere, die in den Alkalihydrolysat-Versuchen vorhandene Steigerung dieses Quotienten für eine unvollständigere Oxydationsstufe der dysoxydabelen Harnsubstanz. Das Verhalten dieses Quotienten war bei den Versuchen von Kanai[12] nicht durchweg einheitlich. Bei den Osukaschen Versuchen[10] unterschied sich in den Hauptperioden der Wert dieses Quotienten von denen der Vorperiode nur um ein geringeres. Die Abweichung der Quotientenwerte der Hauptperioden von denen der Vorperioden war bei meinen Alkalihydrolysat-Versuchen jedenfalls stärker als bei meinen Säurehydrolysat-Versuchen. Aber ich wage nicht, diese Tatsache zu verallgemeinern, denn dazu müßten weit mehr Versuche mit Alkalihydrolysaten des Caseins vorliegen.

Jedenfalls muß aus den Versuchen der vorliegenden Arbeit, wie aus den Versuchen von Bickel und Remesow, Osuka, Kanai der Schluß gezogen werden, daß ein genügend umfangreicher Ersatz des nativen Nahrungseiweißes durch ein Gemisch von Aminosäuren gleichen N-Gehaltes Änderungen im intermediären Stoffwechsel hervorruft, die zu einer relativen Vermehrung oder auch Verminderung des Harn-N-Gehaltes, häufiger zu einer Erhöhung der Harn-Werte für C und Vacat-O und endlich in der Regel zu einer Änderung in der Lage des Kohlenstoffquotienten, wie des Oxydationsquotienten des Harns, oder wenigstens des einen von beiden führen. Derartige Änderungen treten auf, gleichgültig, ob das Eiweiß durch Säure oder Alkali hydrolysiert wurde.

Es zeigen meine Versuche erneut, daß es nicht völlig gleichültig ist, ob bei der Ernährung das Eiweiß als natives Eiweiß oder in Form eines in vitro durch Säure- oder Alkalihydrolyse hergestellten Aminosäuregemisches gegeben wird.

Wenn man die Hälfte des Caseins, also in meinen Versuchen ca. 50% des gesamten Nahrungseiweißes der gemischten Nahrung nun durch eine in Bezug auf den N-Gehalt gleiche Menge Gelatine ersetzte, so

ergab sich folgendes: Bei während der ganzen Versuchsdauer mäßig sinkendem Körpergewicht (Ratte G und H) blieben die Quotienten C:N und Vacat-O:N in den Hauptperioden und fast immer auch in den Nachperioden auf annähernd gleicher Höhe wie in den Vorperioden, d.h. es lagen fast durchgängig die an ihnen beobachteten kleinen Änderungen im Rahmen der physiologischen Schwankungen. Auch die Werte für die absoluten Mengen von C und N blieben in allen Perioden eines Versuches auf annähernd gleicher Höhe stehen. Die Werte für Vacat-O erhöhten sich in den Gelatineperioden ein wenig. So kam es, daß auch die Werte für Vacat-O:C in den Gelatineperioden beider Versuche eine leichte Steigerung zeigten, während diese Quotienten in den Vor- und Nachperioden jedes Versuches eine bemerkenswerte gleichartige Lage aufwiesen.

In den früheren Ausführungen sind die das Casein und die Gelatine darstellenden Aminosäuren näher beschrieben. Es ist bekannt, daß der Gelatine Cystin und Tryptophan fehlen, ein großer Teil der Gelatine, nämlich 25,5% von Glycocoll gebildet wird im Gegensatz zum Casein, das nur 0,45% Glycocoll enthält. Der Gelatine fehlen also einige Amino-Bausteine. Dieses Fehlen hat sich bei meinen Versuchsergebnissen nicht auswirken können, da nur die Hälfte des Caseins durch Gelatine ersetzt worden war, also in der halben Menge des Caseins des Grundfutters die fehlenden Aminosäuren noch in genügenden Mengen vorhanden waren.

Unbeschadet der minimalen Änderungen in den Gelatineperioden wird man sagen dürfen, daß der Ersatz der Hälfte des Caseins durch pulverisierte Gelatine keinerlei von denjenigen Stoffwechseländerungen auslöst, die wir beim Ersatz des Caseins durch Aminosäure-Gemische beobachteten.

Die vorliegende Dissertation fertigte ich im Wintersemester 1931/1932 in der Experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der Universität Berlin unter der Leitung von Herrn Professor Dr. A. Bickel an. An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. A. Bickel für die Anregung zu diesem Thema und die freundliche und tatkräftige Unterstützung, die ich jederzeit bei ihm gefunden habe, meinen herzlichsten Dank aussprechen. Gleichzeitig danke ich dem Assistent der Abteilung, Herrn Dr. Kanitz, für seine Hilfsbereitschaft.

Literatur.

1. E. Abderhalden: Lehrbuch der physiolog. Chemie.
2. Derselbe: Biochemisches Handlexikon IV Bd. 114, XIV Bd. 260.
3. O. Gerngroß: Eiweißstoffe, Eiweißkörper. In Enzyklopädie der technischen Chemie, 1929.
4. K. Oppenheimer: Handbuch der Biochemie des Menschen und der Tiere (Spezielle Chemie der Proteine).
5. Samuely: Hofmeisters Beiträge, II 355 (1902).
6. D. Ackermann: Klin. Wochenschrift 1926 Nr. 19.
7. H. Müller: Ebenda. 1926 Nr. 48.
8. A. Bickel: Bioch. Zeitschr. 1928 Bd. 199.
9. Derselbe und Remesow: Ebenda 1927 Bd. 186.
10. Osuka: Ebenda 1932 Bd. 244, 246.
11. Kanitz: Ebenda 1932 Bd. 249. 1933 Bd. 257.
12. Kanai: Ebenda 1932 Bd. 255.
13. E. Fischer: Zeitschr. f. phys. Chemie 1901 Bd. 33.
14. Derselbe: Ebenda 1902 Bd. 35 S. 227. 1903 Bd. 39 S. 155.
15. H. Steudel: Ebenda 1902 Bd. 35 S. 540.
16. E. Abderhalden: Ebenda 1905 Bd. 44 S. 23.

Lebenslauf.

Ich, Hans-Gerhard Speer, wurde am 2. Januar 1909 zu Wittenberge als Sohn des Kaufmanns Paul Speer und seiner Ehefrau Franziska, geb. Werkmeister, geboren. Von Ostern 1915 bis zur Ablegung der Reifeprüfung am 14. März 1927 besuchte ich das Realgymnasium Wittenberge. Nach der Übersiedlung meiner Eltern nach Berlin studierte ich an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin Medizin. Im Oktober 1929 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und am 10. März 1933 die ärztliche Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in Berlin. Am 1. April trat ich in das vorgeschriebene praktische Jahr ein.